

Antagoniści aldosteronu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension

Summary

Aldosterone plays an important role in the pathogenesis and progression of a number of major cardiovascular diseases, including hypertension. It is believed, that aldosterone is involved in drug-resistant hypertension. Primary aldosteronism is one of the most common causes of resistant hypertension and affects about 8% of hypertensive patients, as published before. It therefore seems clear that in many cases aldosterone is the primary objective of effective control of blood pressure and aldosterone antagonists are highly valuable group of antihypertensive drugs. Many clinical trials indicated that these drugs are effective in monotherapy and provide significant additional blood pressure reduction when added to treatment of patients with resistant hypertension, including primary hyperaldosteronism. They appear to be effective in lowering BP regardless of the active renin level and plasma aldosterone concentration before treatment. They reduce also left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Spironolactone has been approved for a few decades in the treatment of essential hypertension. The widespread use of spironolactone in hypertension has been limited by the incidence of side effects, in particular gynecomastia, breast pain and impotence, which are dose-dependent antiandrogen actions. These listed adverse effects of spironolactone have been minimized by introduction of eplerenone, which is considerably more selective to mineralocorticoid receptor. Involvement of renin-independent mechanism has been suggested in the adrenal stimulation of aldosterone secretion in obese patients. There may be a subset of patients with visceral obesity and metabolic syndrome in whom the aldosterone antagonists might be of particular benefit, but this issue requires convincing data from clinical trials.

key words: aldosterone, hypertension, spironolactone, eplerenone

Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 3, pages 216–226.

Adres do korespondencji: lek. Ewa Siewaszewicz
Dział Medyczny, Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 28, 02-697 Warszawa
E-mail: esiewaszewicz@gmail.com



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Aldosteron jako hormon odpowiedzialny za gospodarkę wodno-elektrolitową został opisany po raz pierwszy w 1954 roku, kiedy odkryto jego steroidową strukturę. W późniejszym okresie poznano jego niekorzystny udział w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego wyrażający się w negatywnym wpływie na funkcję śródbłonna, rozwoju zmian zapalnych i zwłóknieniowych w naczyniach, zwłóknieniu i przebudowie mięśnia sercowego. Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem charakteryzują się większym ryzykiem wystąpienia przerostu lewej komory serca, zawału serca, niewydolności serca, udaru mózgu, migotania przedsionków, czy wreszcie nagłego zgonu sercowego w porównaniu z pacjentami z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, przy porównywalnych wartościach ciśnienia tętniczego i po skorygowaniu innych czynników ryzyka [1, 2]. Częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, według metaanalizy Jansen i wsp., wynosi około 8% [3, 4]. Wytwarzanie aldosteronu podlega regulacji przez układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Angiotensyna powoduje skurcz naczyń i wzrost syntezy aldosteronu. Zablockowanie osi RA przy użyciu powszechnie stosowanych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), czy inhibitorów receptora dla angiotensyny II prowadzi początkowo do spadku stężenia aldosteronu w surowicy, jednak w dłuższym okresie stężenie to powraca do wartości, jakie występowały przed rozpoczęciem leczenia lub nawet wyższych. Zjawisko to, nazywane „ucieczką lub unikaniem aldosteronu”, wynika z aktywności innych poza ACE enzymów odpowiedzialnych za syntezę angiotensyny II, na przykład chymazy, katepsyny D i G. Fakt ten tłumaczy się również istnieniem alternatywnego, niezależnego od angiotensyny II szlaku wytwarza-

nia aldosteronu, mianowicie syntezą przez adipocyty utlenowanej pochodnej kwasu linolenowego (EKODE). Substancja ta nawet w małych ilościach zwiększa syntezę aldosteronu. Aldosteron wymyka się spod kontroli układu RAA zwłaszcza u ludzi otyłych, co dodatkowo tłumaczy związek między otyłością a nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym [5]. Wydaje się więc oczywiste, że aldosteron w wielu przypadkach jest podstawowym celem w skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego, a antagoniści aldosteronu są niezwykle wartościową grupą leków hipotensyjnych. Według wytycznych europejskich opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH, *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*), antagoniści aldosteronu wskazani są u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z niewydolnością serca i/lub przebyłym zawałem serca oraz z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Eksperci uważają również, że u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym dołączenie do leczenia antagonisty aldosteronu w małej dawce może wiązać się z istotnym obniżeniem ciśnienia tętniczego [6]. W dalszej części tej pracy zostaną omówione badania kliniczne oceniające skuteczność antagonistów aldosteronu w wybranych, wymienionych w zaleceniach ESC/ESH obszarach terapeutycznych.

Antagoniści aldosteronu w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym

Pierwszy antagonistą aldosteronu, spironolakton, został odkryty około 50 lat temu i wprowadzony na rynek w 1960 roku [7]. Od tego czasu pojawiło się wiele prac oceniających jego skuteczność hipotensyjną, ale ze względu na odległy czas od publikacji, małe grupy pacjentów i nieco odmienne od współczesnego podejście do standardów badań klinicznych, nie będą one szczegółowo omawiane. W małych badaniach, z udziałem kilkunastu–kilkudziesięciu pacjentów, w nadciśnieniu tętniczym spironolakton okazał się bardziej skuteczny niż placebo w dawkach 100–400 mg na dobę [8] oraz porównywalnie skuteczny jak propranolol [9, 10] czy chlortalidon [11]. W 1987 roku opublikowano badanie, do którego włączono 182 pacjentów (15 mężczyzn i 131 kobiet) z nadciśnieniem tętniczym, z francuskiej bazy danych ARTEMIS (20 812 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym). Spironolakton stosowany w monoterapii średnio przez 23 miesiące, w średniej dawce 96,5 mg, spowodował obniżenie ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) o 18 mm

Hg, a rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) o 10 mm Hg. Spadek wartości ciśnienia był zależny od dawki. Okazał się większy przy zastosowaniu dawek 75–100 mg (12,4 i 12,2%) niż przy dawkach 25–50 mg (5,3 i 6,3%; $p < 0,001$). Nie obserwowano jednak większego efektu hipotensyjnego, gdy stosowano więcej niż 150 mg spironolaktonu na dobę. Również częstość występowania ginekomastii zależała od dawki i wahała się od 6,9% przy stosowaniu dawki dobowej 50 mg lub mniejszej do 52,2% dla dawek 150 mg lub większych [12]. Mimo że spironolakton jest dostępny od wielu lat i stosowany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, jego pozycja w ostatniej dekadzie została ograniczona z powodu notowanych działań niepożądanych związanych z jego powinowactwem do receptorów androgenowych i progesteronowych [2].

Wczesne przedkliniczne prace badawcze nad pochodną spironolaktonu, eplerenonem, potwierdziły jego selektywność w stosunku do receptora dla mineralokortykoidów, a badania kliniczne III fazy wykazały jego skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego i pozwoliły na uzyskanie w 2002 roku rejestracji Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w tym wskazaniu [7]. W porównaniu ze spironolaktonem eplerenon wykazuje 1000 razy mniejsze powinowactwo do receptorów androgenowych i 100 razy mniejsze powinowactwo do receptorów progesteronowych, co minimalizuje ryzyko działań niepożądanych związanych z wpływem na te receptory, takich jak choćby najbardziej widoczna ginekomastia, bóle piersi u mężczyzn, impotencja czy zaburzenia miesiączkowania u kobiet [7, 13].

W kilku badaniach oceniano efekt hipotensyjny eplerenonu w monoterapii w badaniach otwartych, w porównaniu z placebo lub z lekami z innych grup terapeutycznych. W 2002 roku Weinberger i wsp. opublikowali randomizowane badanie, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 417 chorych obserwowanych przez 8 tygodni. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej eplerenon raz na dobę w dawkach 50, 100 lub 400 mg, eplerenon 25, 50 lub 200 mg dwa razy na dobę, spironolakton 50 mg dwa razy na dobę lub placebo. Eplerenon w dawkach 50–400 mg okazał się skuteczniejszy od placebo w redukcji SBP i DBP, a efekt hipotensyjny był zależny od dawki. Stosując eplerenon w dawce 100 mg, uzyskano 75% efektu hipotensyjnego uzyskanego przy dawce 100 mg spironolaktonu. Profil działań niepożądanych eplerenonu był zbliżony do placebo [14]. Rok później Burgess i wsp. opublikowali długotermino-

we (14 miesięcy obserwacji), otwarte badanie, które objęło 586 chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego. Pacjenci wyjściowo otrzymywali 50 mg eplerenonu, w razie potrzeby dawkę zwiększano maksymalnie do 200 mg na dobę. Istniała również możliwość dołączenia kolejnego leku. Badanie ukończyło 65,7% chorych, 74,4% z nich osiągnęło właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego — poniżej 140/90 mm Hg [15]. Kolejne badanie w 2003 roku opublikowali **White i wsp.** Pacjentów metodą podwójnie ślepej próby randomizowano do jednej z czterech grup przyjmujących różne dawki eplerenonu (25, 50, 100 lub 200 mg) lub placebo, a następnie obserwowano ich przez 12 tygodni. Znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo uzyskano już przy dawce 25 mg eplerenonu; zwiększenie dawki wiązało się ze wzrostem odpowiedzi hipotensyjnej, przy czym zaobserwowano różnice w ocenie indywidualnych pomiarów w gabinecie lekarskim podczas wizyt kontrolnych oraz w 24-godzinnym pomiarze ciśnienia. W pierwszym przypadku maksymalny efekt hipotensyjny uzyskano przy dawce 100 mg, w drugim przy dawce 200 mg. W całodobowym pomiarze ciśnienia w zasięgu stosowanych dawek SBP/DBP obniżyło się średnio od 6,4/4,4 do 10,3/5,7 mm Hg w grupie leczonej eplerenonem w porównaniu z 1,3/0,8 mm Hg w grupie placebo ($p \leq 0,01$). U jednego pacjenta w grupie placebo i jednego pacjenta leczonego dawką 200 mg eplerenonu wystąpił wzrost stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mEq/l. Obserwowano zależny od dawki eplerenonu, ale nie stopnia redukcji ciśnienia, wzrost stężenia aldosteronu i reniny w surowicy [16].

Porównanie eplerenonu z amlodipiną

White i wsp. opublikowali randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie, którego celem było wykazanie, że w grupie chorych w wieku 50 i więcej lat leczenie eplerenonem ($n = 134$) we wzrastających dawkach 50–200 mg jest nie gorsze (*noninferiority trial*) niż leczenie amlodipiną ($n = 135$) we wzrastających dawkach 2,5–10 mg. Dawki zwiększano stopniowo aż do uzyskania wartości SBP poniżej 140 mm Hg. Jeśli w 10. tygodniu obserwacji SBP przekraczało 170 mm Hg, pacjenta wykluczano z badania. Po 24 tygodniach terapii uzyskano podobną kontrolę SBP w obu grupach (dla eplerenonu spadek o $20,5 \pm 1,1$ mm Hg, dla amlodipiny o $20,1 \pm 1,1$ mm Hg). Spadek DBP w grupie amlodipiny ($6,9 \pm 0,7$ mm Hg) był nieco większy niż w grupie eplerenonu ($4,5 \pm 0,7$ mm Hg; $p = 0,014$). Wartość ciśnienia tętna uległa porówny-

wałnemu obniżeniu w obu grupach w stosunku do wartości wyjściowej (eplerenon o 15,9 mm Hg, amlodipina o 13,4 mm Hg; $p = 0,07$). W podgrupie pacjentów, u których wyjściowo stwierdzano mikroalbuminurię (> 30 mg albuminy/g kreatyniny w moczu) leczenie eplerenonem doprowadziło do zmniejszenia tego wskaźnika o 52%, podczas gdy amlodipiną tylko o 10% ($p = 0,004$). Stężenie potasu w surowicy przekraczające 5,5 mmol/l wystąpiło u 3% pacjentów w grupie leczonej eplerenonem i u 1,5% pacjentów w grupie amlodipiny [17].

Porównanie eplerenonu z losartanem

Flack i wsp. opublikowali w 2003 roku randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie, w którym porównywano skuteczność eplerenonu, losartanu i placebo u 348 pacjentów rasy czarnej oraz 203 pacjentów rasy białej z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Leczenie eplerenonem rozpoczynano od dawki 50 mg, zwiększano w razie potrzeby do 100 mg, a następnie do dawki maksymalnej 200 mg. Leczenie losartanem rozpoczynano również od dawki 50 mg, którą w razie potrzeby zwiększano do dawki 100 mg w tygodniu 4., 8. lub 12., jeśli wartość ciśnienia była równa lub większa niż 140/90 mm Hg. Leczenie eplerenonem spowodowało znamienne większą redukcję ciśnienia tętniczego niż leczenie losartanem lub placebo w 16. tygodniu terapii w porównaniu z wartościami wyjściowymi w połączonej grupie pacjentów obu ras ($p < 0,001$) oraz w grupie pacjentów rasy czarnej ($p \leq 0,001$). U pacjentów rasy białej wpływ eplerenonu na średnią wartość ciśnienia tętniczego okazał się większy niż wpływ placebo ($p = 0,001$) i porównywalny z wpływem losartanu. Eplerenon okazał się tak samo skuteczny jak losartan w grupie pacjentów z wysokim stężeniem reniny, a bardziej skuteczny niż losartan w grupie z niskim stężeniem reniny. Obserwowana zmiana w stężeniu potasu była istotnie większa w grupie leczonej eplerenonem niż w grupie leczonej losartanem i placebo i wynosiła odpowiednio $+0,09 \pm 0,03$ mmol/l, $+0,03 \pm 0,03$ mmol/l oraz $-0,01 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,001$ eplerenon *v.* placebo, $p = 0,003$ eplerenon *v.* losartan) [18].

Weinberger i wsp. opublikowali w 2005 roku badanie, w którym ponownie porównywano eplerenon i losartan, tym razem u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i niskim stężeniem reniny (≤ 25 pg/ml [$\leq 42,5$ mJ/l]). W tym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu leczenie eplerenonem ($n = 86$) w dawkach zwiększanych od 100 do 200 mg na dobę

spowodowało znamienne większą redukcję ciśnienia tętniczego w 8. tygodniu obserwacji niż leczenie losartanem w dawkach 50–100 mg na dobę ($n = 82$). Uzyskano spadek wartości SBP odpowiednio o 15,8 *v.* 10,1 mm Hg ($p = 0,017$), a DBP o 9,3 *v.* 6,7 mm Hg ($p = 0,05$). Zgodnie z protokołem, po 8 tygodniach leczenia w razie niedostatecznej kontroli DBP (≥ 90 mm Hg) włączano pacjentom hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawkach 12,5–25 mg na dobę. Po 16 tygodniach obserwacji okazało się, że w grupie eplerenonu znamienne rzadziej (32,5% pacjentów) niż w grupie losartanu (55,6% pacjentów) wdrażano dodatkowe leczenie HCTZ. Wykazano ponadto, że obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem eplerenonu było niezależne od wyjściowego stężenia reniny, podczas gdy wpływ losartanu był bardziej wyrażony przy wyższych stężeniach reniny. Zgodnie z oczekiwaniami, w grupie leczonej eplerenonem zaobserwowano znamienne zwiększenie stężenia aldosteronu między tygodniem 8. a 16. ($p < 0,001$). Wzrost ten był zależny od dawki eplerenonu, co z kolei przyczyniło się do zwiększonego efektu hipotensyjnego w 16. tygodniu leczenia. Natomiast w grupie leczonej losartanem zaobserwowano istotne zmniejszenie stężenia aldosteronu w 8. tygodniu leczenia, ale w 16. tygodniu leczenia to zmniejszenie nie było już statystycznie znamienne, co autorzy opisali jako przykład tak zwanej „ucieczki aldosteronu”, typowej dla leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami receptora dla angiotensyny II [19].

Porównanie eplerenonu z enalaprilem

W tym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu opublikowanym przez Williamsa i wsp. w 2004 roku porównywano skuteczność eplerenonu i enalaprilu w monoterapii u 499 pacjentów z 1 i 2 stopniem nadciśnienia tętniczego zdefiniowanym jako wartość DBP większa lub równa 90 mm Hg, ale mniejsza niż 110 mm Hg, a SBP w pozycji siedzącej mniejsza niż 190 mm Hg. Dawkę początkową eplerenonu 50 mg zwiększano do 100, a następnie 200 mg, a dawkę początkową enalaprilu 10 mg zwiększano do 20, a następnie do 40 mg, tak, aby uzyskać DBP poniżej 90 mm Hg. Po 6 miesiącach terapii dawki leków zmniejszono o połowę. Całkowity okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Eplerenon okazał się równie skuteczny jak enalapril w redukcji SBP i DBP w 6. i 12. miesiącu obserwacji. Około 2/3 pacjentów w obu grupach uzyskało właściwą kontrolę ciśnienia w 6. miesiącu terapii. Eplerenon znamienne bardziej niż enalapril zmniejszył albuminurię w grupie chorych z jej wyj-

ściowym podwyższeniem (61,5% *v.* 25,7%; $p = 0,01$). Tolerancja obu leków była stosunkowo dobra. W grupie enalaprilu częściej wystąpił kaszel (6,5% pacjentów). Stężenie potasu $\geq 5,5$ mmol/l wystąpiło u 2 pacjentów leczonych eplerenonem i enalaprilem, ale u nikogo nie zanotowano wartości powyżej 6,0 mmol/l [20].

Antagoniści aldosteronu w terapii dodanej

Według wytycznych ESC/ESH, antagoniści aldosteronu nie są lekami pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego. Stanowią jednak cenne uzupełnienie dla pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli ciśnienia, mimo stosowania innych leków.

W badaniu opublikowanym przez Kruma i wsp. w 2002 roku zastosowano eplerenon u 341 pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, mimo stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*). W tym randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby do aktualnej terapii dołączano eplerenon w dawce 50 mg (ewentualnie zwiększanej do 100 mg/d.) lub placebo i obserwowano pacjentów przez 8 tygodni. Uzyskano znamiennej redukcję SBP i DBP w grupie leczonej ARB/eplerenonem w porównaniu z grupą przyjmującą ARB/placebo i znamiennej redukcję SBP w grupie inhibitor ACE/eplerenon w porównaniu z grupą inhibitor ACE/placebo. Profil działań niepożądanych w grupie leczonej eplerenonem zbliżony był do grupy przyjmującej placebo [21].

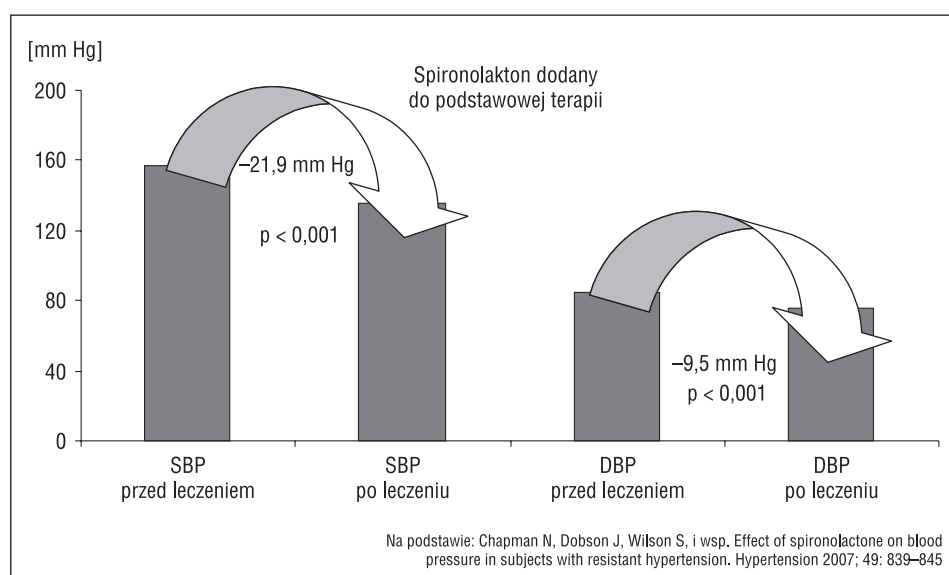
Sato i Fukuda opublikowali w 2009 roku badanie oceniające skuteczność eplerenonu w terapii dodanej do inhibitora ACE — imidaprilu lub antagonisty wapnia — amlodipiny u 68 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w populacji japońskiej. Po 4 tygodniach dawka 50 mg eplerenonu spowodowała znamiennej redukcję SBP/DBP do wartości $141 \pm 9/83 \pm 7$ mm Hg, po 24 tygodniach zanotowano dalszy spadek do wartości $130 \pm 6/76 \pm 5$ mm Hg. Dodatkowo po 24 tygodniach znamienne zmniejszyło się wydalanie albumin z moczem i stężenie triglicerydów w surowicy. Eplerenon okazał się również skuteczny u pacjentów z zespołem metabolicznym. Stężenie potasu w surowicy nie uległo istotnej zmianie: osiągnięto wartość $4,3 \pm 0,3$ mEq/l przed leczeniem oraz $4,4 \pm 0,3$ mEq/l po leczeniu [22].

Pisząc o wpływie spironolaktonu na ciśnienie tętnicze w terapii dodanej, należy wspomnieć o opublikowanym w 2005 roku badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)*, nadal szeroko dyskutowanym przez ekspertów [23]. Do badania zakwalifiko-

Tabela I. Badanie ASCOT-BPLA — schemat postępowania (leki)

Table I. ASCOT-BPLA trial — treatment algorithm

Etap	Leczenie oparte na amlodipinie	Leczenie oparte na atenololu
Etap 1–2	Amlodipina Zwiększenie dawki 5–10 mg	Atenolol Zwiększenie dawki 50–100 mg
Etap 3–4	Dodanie perindoprilu Zwiększenie dawki 4–8 mg	Dodanie bendroflumetiazydu + potas Zwiększenie dawki 1,25–2,5 mg
Etap 5–6	W obu schematach dodanie doksazosyny GITS Zwiększenie dawki 4–8 mg	
Etap 7	Dodanie innych leków hipotensyjnych zgodnie z decyzją lekarza (sugerowane spironolakton lub moksonidyna)	



Rycina 1. Średnie obniżenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego przed leczeniem i po leczeniu spironolaktonem. Wyniki grupy 1411 pacjentów, którzy otrzymali dodatkowo spironolakton do ustalonej terapii w badaniu ASCOT

Figure 1. Mean decrease of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure before and during spironolactone treatment. Effect of 1411 ASCOT participants who received spironolactone in addition to established treatment.

wano 19 257 chorych: 9639 otrzymało leczenie oparte na amlodipinie, a 9618 — na atenololu. W razie potrzeby, w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, pacjentom dołączano kolejne leki w dawkach i etapach przedstawionych w tabeli I. Etap siódmy obejmował terapię hipotensyjną zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego (sugerowane leki to spironolakton lub moksonidyna). W 2007 roku w czasopiśmie „Hypertension” opublikowano wyniki obserwacji 1411 pacjentów, którzy wobec niesukcesu przedstawionego w tabeli I schematu postępowania otrzymali spironolakton jako czwarty lek (śr. dawka — 25 mg) i następnie zostali poddani długoterminowej obserwacji, której mediana wynosiła 1,3 roku. Średnie ciśnienie tętnicze uległo obniże-

niu z wartości 156,9/85,3 mm Hg o **21,9 mm Hg SBP i 9,5 mm Hg DBP** (95% CI: 20,8–23,0/9,0–10,1 mm Hg; $p < 0,001$) (ryc. 1). Leczenie ogólnie było dobrze tolerowane. U 6% pacjentów wystąpiły ginekomastia lub dyskomfort piersi. Stężenie potasu wzrosło średnio o 0,41 mmol/l, przy czym u 2% pacjentów przekroczyło wartość 6,0 mmol/l [24].

Antagoniści aldosteronu w opornym nadciśnieniu tętniczym

Uważa się, że aldosteron przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie; u 10–15% pacjentów stwierdza się podwyższono-

ny wskaźnik stosunku stężenia aldosteronu do stężenia reniny w surowicy (ARR, *aldosterone-to-renin ratio*), co sugeruje nieprawidłową sekrecję aldosteronu [2]. Nadciśnienie tętnicze określa się jako odporne, gdy mimo zmian w stylu życia oraz stosowania 3 leków hipotensyjnych w optymalnych dawkach, w tym diuretyku, nie udaje się osiągnąć właściwej kontroli ciśnienia tętniczego [6]. Wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym „aldosterono-zależnym”, przy podwyższonym wskaźniku ARR, bez rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu, uzyskanie właściwej kontroli ciśnienia tętniczego jest trudniejsze i wymaga dłuższego czasu niż u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym [3]. Zwiększone stężenie aldosteronu obserwuje się często u pacjentów z otyłością trzewną oraz z obturacyjnym bezdechem podczas snu i obu tym stanom bardzo często towarzyszy nadciśnienie odporne na leczenie. Z kolei rosnąca liczba osób z otyłością częściowo tłumaczy narastającą w populacji oporność na leczenie hipotensyjne [2, 25]. Co interesujące, stężenie aldosteronu nie zawsze pozwala przewidzieć stopień odpowiedzi na leczenie antagonistą aldosteronu u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Zjawisko to tłumaczy się powinowactwem nie tylko aldosteronu, ale także kortyzolu do receptora dla mineralokortykoidów, a antagonistą aldosteronu blokuje ten receptor niezależnie od tego, czy jest on pobudzony przez aldosteron czy kortyzol [2].

W wielu badaniach wykazano skuteczność antagonistów aldosteronu w opornym nadciśnieniu tętniczym. Większość badań, w których stosowano spironolakton to badania otwarte niekontrolowane placebo. W badaniu **Ouzan i wsp.** z 25 pacjentów włączonych do badania 23 osiągnęło wartość ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. W wyniku dołączenia do terapii spironolaktonu w dawce 1 mg/kg mc./dobę SBP obniżyło się ze 152 ± 2 mm Hg do 128 ± 2 mm Hg ($p < 0,001$), a DBP z 86 ± 2 mm Hg do 76 ± 2 mm Hg ($p < 0,013$). W 3. miesiącu terapii spironolaktonem zmniejszyła się znamienne średnia liczba przyjmowanych leków z $3,2 \pm 0,2$ do $2,1 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) [26].

W innym badaniu, przeprowadzonym przez **Nishizaka i wsp.**, wykazano korzystny wpływ spironolaktonu w dawce 12,5–50 mg na dobę dołączonego do nieskutecznej terapii antagonistą układu RA i diuretykiem u 76 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (u 34 rozpoznano pierwotny hiperaldosteronizm). Po 6 miesiącach obserwacji SBP obniżyło się o 25 ± 20 mm Hg, a DBP o 12 ± 12 mm Hg w porównywalnym stopniu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem lub bez niego [27].

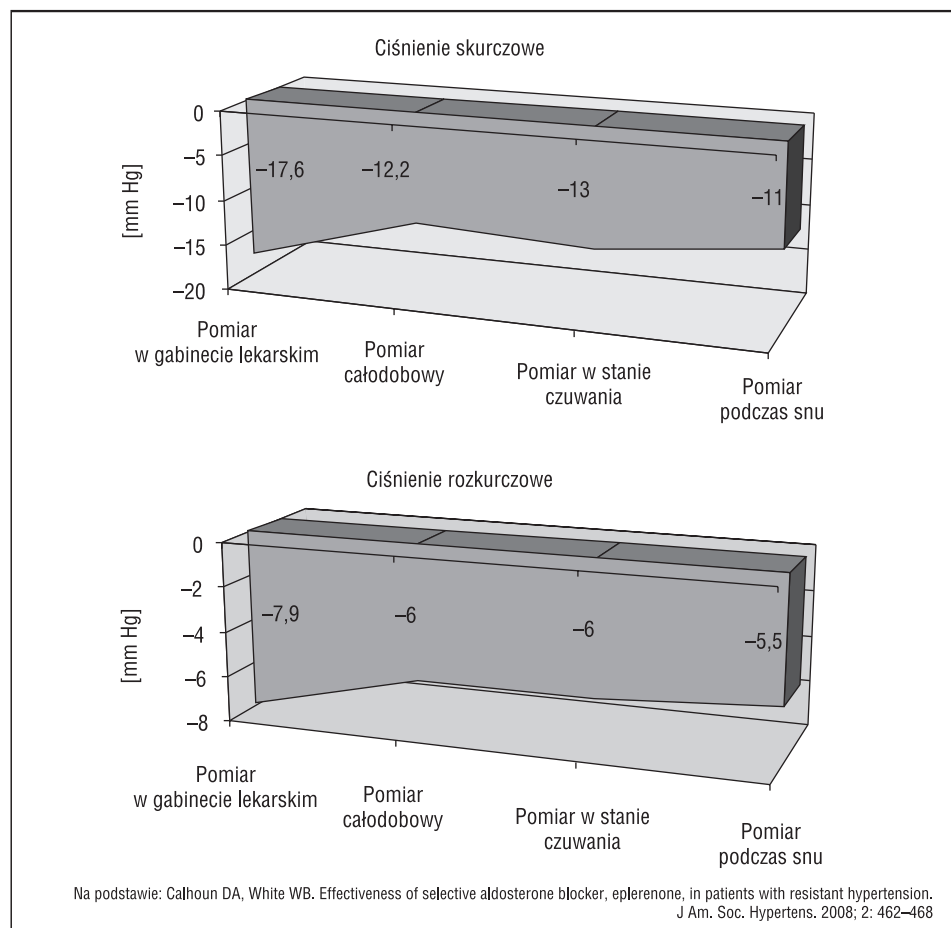
W badaniu z udziałem większej grupy, 119 pacjentów, **Lane i wsp.** wykazali, że u pacjentów przyjmujących średnio 3,8 leków hipotensyjnych, w tym antagonistę układu RA, dodanie spironolaktonu w dawce 25–50 mg na dobę spowodowało średnie obniżenie SBP o 21,7 mm Hg, a DBP o 8,5 mm Hg [28].

W 2010 roku **de Souza i wsp.** opublikowali badanie oceniające skuteczność spironolaktonu w dawkach 25–100 mg u 175 pacjentów z opornym nadciśnieniem. Na podstawie 24-godzinnej pomiaru ciśnienia wykazano, że po 7 miesiącach leczenia uzyskano spadek SBP/DBP o 16/9 mm Hg (95% CI: 13–18 i 7–10 mm Hg; $p < 0,001$). Właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego osiągnęło 48% pacjentów. Większy obwód pasa oraz mniejsza aortalna prędkość fali tętna i niższe stężenie potasu wpływały na lepszą odpowiedź hipotensyjną przy stosowaniu spironolaktonu [29].

Wszystkie przedstawione powyżej badania to badania otwarte, niekontrolowane placebo. Jedynym badaniem randomizowanym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 98 pacjentów rasy czarnej jest badanie opublikowane przez Saha i wsp. w 2005 roku. W badaniu tym porównywano skuteczność hipotensyjną amiloridu, spironolaktonu oraz połączenia obu leków. W porównaniu z placebo uzyskano spadek SBP i DBP odpowiednio: $12,2 \pm 2,2$ mm Hg ($p < 0,001$) i $4,8 \pm 1,3$ mm Hg ($p < 0,003$) dla amiloridu oraz $7,3 \pm 2,3$ mm Hg ($p < 0,01$) i $3,3 \pm 1,4$ mm Hg ($p < 0,082$) dla spironolaktonu oraz $14,1 \pm 2,3$ mm Hg ($p < 0,001$) i $5,1 \pm 1,4$ mm Hg ($p < 0,002$) dla obu leków. W porównaniu z wartością wyjściową po 9 tygodniach średnia redukcja SBP i DBP wyniosła odpowiednio: $9,8 \pm 1,6$ mm Hg i $3,4 \pm 1,0$ mm Hg ($p < 0,001$) dla amiloridu oraz $4,6 \pm 1,6$ mm Hg ($p = 0,006$) i $1,8 \pm 1,0$ mm Hg dla spironolaktonu ($p = 0,07$). Efekt hipotensyjny spironolaktonu okazał się znacznie mniej spektakularny niż w przedstawionych wcześniej badaniach otwartych [30].

Warto nadmienić, że nie wszystkie przedstawione prace spełniają współczesne kryteria opornego nadciśnienia tętniczego, mimo że tytuły publikacji zawierają właśnie takie stwierdzenie. W niektórych charakterystyka pacjentów nie pozwala na dokładną ocenę wszystkich stosowanych grup i dawek leków. Dlatego należy podchodzić do nich z pewną dozą krytycyzmu. Ciekawy komentarz dotyczący tego zagadnienia, autorstwa Zannada, został opublikowany w „Journal of Hypertension” w 2007 roku [31].

W 2008 roku **Calhoun i White** opublikowali prospektywne otwarte badanie z zaślepienymi punktami końcowymi dotyczące skuteczności eplerenonu w dawkach 50–100 mg u 52 pacjentów z opornym



Rycina 2. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, w całodobowej rejestracji, w stanie czuwania oraz podczas snu po 12 tygodniach terapii eplerenonem (50 do 100 mg/dobę) w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Wszystkie zmiany w pomiarach ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były statystycznie znamienne ($p < 0,001$)

Figure 2. Changes from baseline in clinic, 24-hour, awake and sleep BP after 12 weeks therapy of eplerenone (50 to 100 mg daily) in patients with resistant hypertension. All reductions for both systolic and diastolic blood pressure statistically significant ($p < 0,001$)

nadciśnieniem tętniczym. Podstawowym ocenianym punktem końcowym była zmiana SBP w całodobowej rejestracji ciśnienia po 12 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej. Wtórny punktem końcowym była wartość DBP w 24. godzinnej rejestracji oraz w gabinecie lekarskim 22–24 godziny po przyjęciu porannej dawki eplerenonu i pozostałych leków lub 10–12 godzin przy dawkowaniu wieczornym. Oceniano również wartość ciśnienia w stanie czuwania oraz podczas snu. Uzyskano spadek o 17,6/7,9 mm Hg ($p < 0,0001$) odpowiednio SBP/DBP w pomiarach w gabinecie lekarskim oraz o 12,2/6 mm Hg w pomiarze całodobowym. W stanie czuwania ciśnienie obniżyło się o 13/6 mm Hg, a podczas snu o 11/5,5 mm Hg (ryc. 2). Najsilniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć stopień reakcji hipotensyjnej w pomiarze całodobowym i w gabinecie lekarskim była wyjściowa wartość SBP. Zaob-

serwowano również słabą ujemną korelację między wyjściowym stężeniem aldosteronu a zmianą wartości SBP w 24-godzinny pomiarze. Średnia liczba przyjmowanych przez pacjenta leków hipotensyjnych zmniejszyła się z $3,7 \pm 0,8$ do $3,3 \pm 0,9$. Stężenie potasu zwiększyło się średnio o 0,3 mEq/l (z 3,9 do 4,2 mEq/l; $p < 0,05$) w 2. tygodniu leczenia i pozostało stabilne do końca badania. U żadnego pacjenta stężenie to nie osiągnęło ani nie przekroczyło wartości 6,0 mEq/l [32].

Antagoniści aldosteronu w pierwotnym hiperaldosteronizmie

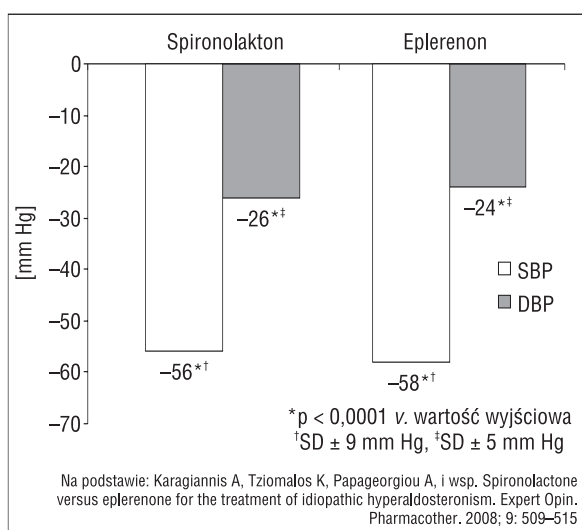
Karagiannis i wsp. opublikowali w 2008 roku wyniki randomizowanego, otwartego badania z zaślepienymi punktami końcowymi, w którym porównali

skuteczność spironolaktonu i eplerenonu u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu gruczolaka kory nadnerczy. Eplerenon lub spironolakton stosowano w dawkach 25 mg 2 razy na dobę w grupach po 17 pacjentów przez 24 tygodnie. Dawki obu leków zwiększano stopniowo aż do uzyskania ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg lub osiągnięcia maksymalnej dawki dozwolonej zgodnie z protokołem badania (400 mg dla spironolaktonu, 200 mg dla eplerenonu). Jeśli mimo tego u pacjenta nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia, w 16. tygodniu dołączano do leczenia HCTZ w dawce 12,5 mg, podwajanej w razie potrzeby w 20. tygodniu obserwacji. Pierwotny punkt końcowy badania stanowił procent pacjentów, którzy uzyskali ciśnienie poniżej 140/90 mm Hg w 16. tygodniu leczenia. W grupie spironolaktonu cel ten osiągnęło 76,5% pacjentów, a w grupie eplerenonu 82,4% pacjentów ($p = 1,00$). Skurczowe ciśnienie tętnicze obniżyło się w sposób porównywalny w obu grupach: o 56 ± 9 oraz 58 ± 9 mm Hg odpowiednio dla spironolaktonu i eplerenonu w 24. tygodniu terapii w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,0001$ dla obu grup). W obu grupach we wszystkich przedziałach czasowych SBP było znamienne statystycznie niższe w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,0001$). Jednak eplerenon spowodował szybszy spadek SBP między 4. a 16. tygodniem obserwacji (ryc. 3). Również w zakresie DBP spironolakton i eplerenon spowodo-

wały porównywalne obniżenie, odpowiednio o 26 ± 5 oraz o 24 ± 5 mm Hg w 24. tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,0001$ dla obu grup). U wszystkich pacjentów stężenie potasu pierwotnie poniżej 3,5 mmol/l przekroczyło tę wartość w 4. tygodniu leczenia. Zaobserwowany w 24. tygodniu wzrost stężenia potasu wyniósł $1,6 \pm 0,5$ oraz $1,7 \pm 0,4$ mmol/l odpowiednio dla spironolaktonu i eplerenonu ($p < 0,0001$ dla obu grup *v.* wartość wyjściowa). Hiperkaliemia (5,6–5,8 mmol/l) wystąpiła u dwóch pacjentów otrzymujących 400 mg spironolaktonu oraz trzech przy dawce 150 mg eplerenonu w monoterapii; po zmniejszeniu dawki stężenie potasu znormalizowało się. U dwóch pacjentów przyjmujących 400 mg spironolaktonu wystąpiła bolesna ginekomastia; odstawiono im spironolakton i włączono eplerenon pod koniec 16. tygodnia leczenia [33].

Antagoniści aldosteronu u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

W wytycznych ESC/ESH oraz Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce z 2008 roku dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym koncentryczny przerost lewej komory uznano za parametr strukturalny serca powodujący bardzo istotne zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego [6, 34]. Zdaniem polskich ekspertów w wielu badaniach oceniano wpływ różnych leków hipotensyjnych na przerost lewej komory serca związany z nadciśnieniem tętniczym, wykorzystując w większości z nich pomiar masy lewej komory w badaniu echokardiograficznym. Jednak tylko w nielicznych badaniach przestrzegano wystarczająco surowych kryteriów, aby dostarczyć wiarygodnych informacji. Według ekspertów kryteria te są następujące: (w grupie pacjentów z nadciśnieniem i przerostem lewej komory możliwość prowadzenia badań kontrolowanych placebo jest ograniczona, tylko należy porównywać różne rodzaje aktywnego leczenia): 1) trzeba włączyć dużą liczbę pacjentów, aby moc statystyczna badania była wystarczająco duża, w celu wykrycia prawdopodobnie niewielkich różnic między strategiami leczniczymi; 2) okres terapii musi wynosić co najmniej 9–12 miesięcy; 3) porównywane sposoby leczenia muszą spowodować taki sam spadek ciśnienia tętniczego oraz 4) jeśli badania nie są prowadzone metodą ślepej próby, należy podjąć specjalne środki ostrożności, aby uniknąć regresji do średniej oraz błędów odczytu [34].



Rycina 3. Obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) oraz rozkurczowego (DBP), (wartość średnia \pm SD [odchylenie standardowe]) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia leczenia spironolaktonem i eplerenonem pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem

Figure 3. Decrease of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure during treatment with spironolactone and eplerenone from baseline to week 24 in patients with primary hyperaldosteronism

W 1999 roku oraz w 2001 roku **Sato i wsp.** opublikowali 2 badania, przeprowadzone z udziałem młodej grupy pacjentów, w których antagonistą aldosteronu, spironolakton, stosowany był z inhibitorem ACE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. W pierwszym badaniu porównywano skuteczność inhibitora ACE w monoterapii u 10 pacjentów (grupa I) z terapią złożoną inhibitorem ACE i spironolaktonem u 8 pacjentów (grupa II) w ciągu 9 miesięcy obserwacji. Ciśnienie tętnicze obniżyło się porównywalnie w obu grupach: grupa I — $136 \pm 9/82 \pm 9$ mm Hg; grupa II — $133 \pm 9/85 \pm 10$ mm Hg. Wskaźnik masy lewej komory zmniejszył się znacząco w obu grupach (grupa I: $-10,2 \pm 7,1\%$; grupa II: $-18,1 \pm 6,9\%$) [35]. W drugim badaniu, z 2001 roku, u 11 pacjentów spironolakton (25 mg) dodany do inhibitora ACE (trandolapril) w okresie 24 tygodni spowodował znacząco większe obniżenie wskaźnika masy lewej komory w porównaniu z wartością wyjściową. Dodatkowo uzyskano zmniejszenie stężenia aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III (PIIINP), markera syntezy kolagenu typu III w mięśniu sercowym [36].

W kolejnym badaniu opublikowanym przez autorów japońskich w 2006 roku porównywano terapię kandesartanem 8 mg na dobę w monoterapii ($n = 46$) w okresie 12 miesięcy z terapią kandesartanem przez 6 miesięcy, a następnie kandesartanem w połączeniu ze spironolaktonem (25 mg/d., $n = 51$) w ciągu następnych 6 miesięcy. Na podstawie geometrii lewej komory w badaniu echokardiograficznym pacjentów podzielono na 4 podgrupy: grupa z prawidłową geometrią lewej komory, grupa z koncentrycznym remodelingiem lewej komory, grupa z koncentrycznym przerostem lewej komory oraz grupa z ekscentrycznym przerostem lewej komory. Po 12 miesiącach uzyskano porównywalną kontrolę ciśnienia tętniczego. Leczenie kandesartanem znacząco zmniejszyło grubość ściany lewej komory w podgrupach z koncentrycznym remodelingiem i przerostem lewej komory, bez wpływu na indeks masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) w którejkolwiek z podgrup. Natomiast leczenie spironolaktonem i kandesartanem wyraźnie zmniejszyło LVMI w podgrupie z koncentrycznym przerostem lewej komory [37].

Znacznie większą grupę pacjentów niż w poprzednio wymienionych badaniach analizowano w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu o akronimie 4E opublikowanym przez **Pitta i wsp.** w 2003 roku. Chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory (202 osoby) podzielono na 3 grupy. Eplerenon w dawce 200 mg otrzymało 64 pacjentów,

71 osób enalapril w dawce 40 mg, pozostałe 67 osób eplerenon w dawce 200 mg plus enalapril w dawce 10 mg. W 8. tygodniu obserwacji dołączano HCTZ w dawce 12,5 do 25 mg i/lub amlodipinę 10 mg, jeśli DBP przekraczało wartość 90 mm Hg. Podstawowym punktem końcowym była zmiana masy lewej komory oceniana na podstawie rezonansu magnetycznego. Dodatkowo oceniano wpływ leków na ciśnienie tętnicze, albuminurię, hormony układu RAA oraz parametry bezpieczeństwa. Eplerenon znacząco zmniejszył masę lewej komory względem wartości wyjściowej ($-14,5 \pm 5,6$ g), porównywalnie z enalaprilem ($-19,7 \pm 3,20$ g; $p = 0,258$). Wpływ obu leków na masę lewej komory był istotnie większy niż wpływ eplerenonu w monoterapii ($-27,2 \pm 3,39$; $p = 0,007$). We wszystkich grupach osiągnięto znaczącą redukcję SBP i DBP w stosunku do wartości wyjściowej ($-23,8 \pm 1,8$ oraz $-11,9 \pm 1,0$ mm Hg dla eplerenonu, $-24,7 \pm 1,7$ oraz $-13,4 \pm 1,0$ mm Hg dla enalaprilu i $-28,7 \pm 1,8$ oraz $-14,4 \pm 1,0$ mm Hg dla eplerenonu z enalaprilem). Osiągnięte zmiany wartości ciśnienia okazały się statystycznie porównywalne między grupami z wyjątkiem SBP, które obniżyło się w stopniu istotnie większym w grupie leczonej eplerenonem/enalaprilem niż w grupie leczonej eplerenonem w monoterapii ($p = 0,048$). Nie obserwowano tendencji w kierunku większej redukcji masy lewej komory w korelacji z większym spadkiem ciśnienia, co wskazuje na niezależny od ciśnienia wpływ badanych leków na przerost lewej komory. Częstość notowanych działań niepożądanych była porównywalna we wszystkich grupach. U 7 pacjentów leczonych eplerenonem, 2 leczonych enalaprilem oraz u 3 w grupie eplerenon/enalapril wystąpiła poważna hiperkaliemia (stężenie potasu ≥ 6 mmol/l w jednokrotnym pomiarze). Ostatecznie 3 pacjentów w grupie eplerenonu wyłączono z badania z powodu hiperkaliemii w trzech kolejnych pomiarach. Kaszel wystąpił istotnie częściej w grupie leczonej enalaprilem, 2 pacjentów wyłączono z tego powodu z badania [38].

Streszczenie

Aldosteron odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego. Uważa się, że aldosteron jest zaangażowany w rozwój nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie. Jedną z najczęstszych jego przyczyn stanowi pierwotny hiperaldosteronizm; według publikacji Jansena i wsp. dotyka on około 8% pacjentów z nadciśnieniem

tętnicznym. Wydaje się więc oczywiste, że aldosteron w wielu przypadkach jest podstawowym celem w skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego, a antagoniści aldosteronu są niezwykle wartościową grupą leków hipotensyjnych. W wielu badaniach klinicznych wykazano, że leki te są skuteczne w monoterapii i dodane do leczenia pacjentów z opornym nadciśnieniem tętnicznym, w tym z pierwotnym hiperaldosteronizmem, powodują znaczące dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Wydają się skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego bez względu na aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu przed rozpoczęciem terapii. Zmniejszają również przerost lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym. Spironolakton od kilku dziesięcioleci jest zatwierdzony do leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Powszechne stosowanie spironolaktonu zostało ograniczone przez częstość występowania działań niepożądanych, szczególnie ginekomastii, bólów piersi, impotencji, które stanowią przejaw zależnego od dawki działania antyandrogennego. Te wymienione negatywne skutki spironolaktonu zostały zminimalizowane przez wprowadzenie eplerenonu, znacznie bardziej selektywnego antagonisty w stosunku do receptora do mineralokortykoidów.

Sugeruje się udział mechanizmu niezależnego od reniny w stymulacji nadnerczy do wydzielania aldosteronu u otyłych pacjentów. Podgrupa pacjentów z otyłością brzuszną i zespołem metabolicznym może odnosić szczególne korzyści z leczenia antagonistami aldosteronu, ale ta kwestia wymaga przekonujących danych z badań klinicznych.

słowa kluczowe: aldosteron, nadciśnienie tętnicze, spironolakton, eplerenon

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 3, strony 216–226.

Piśmiennictwo

- Krum H., Gilbert R.E. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J. Hypertens.* 2007; 25: 25–35.
- Pitt B. The role of aldosterone blockade in patients with hypertensive heart and cardiovascular disease. *Therapeutics* 2010; 2: 61–67.
- Jansen P.M., Danser A.H.J., Imholz B.P., van den Meiracker A.H. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 680–691.
- Jansen P.M., Boomsma F., van den Meiracker A.H. Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism — The Dutch ARRAT Study. *Neth. J. Med.* 2008; 66: 220–228.
- Trzaska E., Gomułka W., Makulska-Nowak H.E. Antagoniści aldosteronu w farmakoterapii chorób układu krążenia. *Kardiologia Pol.* 2009; 67: 667–671.
- Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.

- Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol. Cell Endocrinol.* 2004; 217: 27–31.
- Ogilvie R.L., Piafsky K.M., Ruedy J. Antihypertensive responses to spironolactone in normal renin hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978; 24: 525–530.
- Karlberg B.E., Kågedal B., Tegler L., Tolagen K. Renin concentrations and effects of propranolol and spironolactone in patients with hypertension. *Br. Med. J.* 1976; 1: 251–254.
- Karlberg B.E., Kågedal B., Tegler L., Tolagen K., Bergman B. Controlled treatment of primary hypertension with propranolol and spironolactone. A crossover study with special reference to initial plasma renin activity. *Am. J. Cardiol.* 1976; 37: 642–649.
- Kreeft J.H., Larochelle P., Ogilvie R.I. Comparison of chlorothalidone and spironolactone in low-renin essential hypertension. *Can. Med. Assoc. J.* 1983; 128: 31–34.
- Jeunemaitre X., Chatellier G., Kreft-Jais C. i wsp. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 820–825.
- McMahon E.G. Eplerenone, a new selective aldosterone blocker. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 1065–1075.
- Weinberger M.H., Roniker B., Krause S.L., Weiss R.J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 709–716.
- Burgess E.D., Lacourcière Y., Ruilope-Urioste L.M. i wsp. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin. Ther.* 2003; 25: 2388–2404.
- White W.B., Carr A.A., Krause S., Jordan R., Roniker B., Oigman W. Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 38–42.
- White W.B., Duprez D., St Hillaire R. i wsp. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026.
- Flack J.M., Oparil S., Pratt J.H. i wsp. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1148–1155.
- Weinberger M.H., White W.B., Ruilope L.-M. i wsp. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am. Heart J.* 2005; 150: 426–433.
- Williams G.H., Burgess E., Kolloch R.E. i wsp. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 990–996.
- Krum H., Nolly H., Workman D. i wsp. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–123.
- Sato A., Fukuda S. Clinical effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in Japanese patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24: 387–394.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Chapman N., Dobson J., Wilson S. i wsp. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–845.

25. Zieleń P., Januszewicz W., Januszewicz A. Oporne nadciśnienie tętnicze. *Arterial Hypertension* 2009; 13: 206–214.
26. Ouzan J., Pérault C., Lincoff A.M., Carre E., Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 333–339.
27. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 925–930.
28. Lane D.A., Shah S., Beevers D.G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 891–894.
29. de Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R., Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 55: 147–152.
30. Saha C., Eckert G.J., Ambrosius W.T. i wsp. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481–487.
31. Zannad F. Aldosterone antagonists therapy in resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 747–750.
32. Calhoun D.A., White W.B. Effectiveness of selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 2: 462–468.
33. Karagiannis A., Tziomalos K., Papageorgiou A. i wsp. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 509–515.
34. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. Wytyczne postępowania Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12 (supl. C).
35. Sato A., Suzuki Y., Saruta T. Effects of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 1999; 22: 17–22.
36. Sato A., Takane H., Saruta T. High serum level of procollagen type III amino-terminal peptide contributes to the efficacy of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on left ventricular hypertrophy in essential hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 99–104.
37. Taniguchi I., Kawai M., Date T. i wsp. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ. J.* 2006; 70: 995–1000.
38. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. i wsp. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. The 4E–Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* 2003; 108: 1831–1838.